

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-538477

(P2002-538477A)

(43) 公表日 平成14年11月12日 (2002. 11. 12)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
G 0 1 N 21/17		G 0 1 N 21/17	A 2 G 0 4 5
C 1 2 M 1/34		C 1 2 M 1/34	A 2 G 0 5 7
C 1 2 Q 1/02		C 1 2 Q 1/02	2 G 0 5 9
G 0 1 N 21/03		G 0 1 N 21/03	Z 4 B 0 2 9
33/483		33/483	C 4 B 0 6 3
		審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 35 頁)	

(21) 出願番号 特願2000-603345(P2000-603345)  
(86) (22) 出願日 平成12年3月9日 (2000. 3. 9)  
(85) 翻訳文提出日 平成13年9月12日 (2001. 9. 12)  
(86) 国際出願番号 PCT/US 00/06290  
(87) 国際公開番号 WO 00/53720  
(87) 国際公開日 平成12年9月14日 (2000. 9. 14)  
(31) 優先権主張番号 09/267, 039  
(32) 優先日 平成11年3月12日 (1999. 3. 12)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(31) 優先権主張番号 09/277, 353  
(32) 優先日 平成11年3月26日 (1999. 3. 26)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

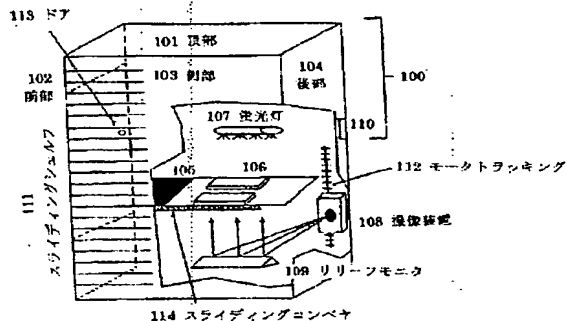
(71) 出願人 バイオログ, インコーポレーテッド  
アメリカ合衆国 94545 カリフォルニア  
州, ヘイワード, トラストウェイ 3938  
(72) 発明者 ボシイナー, バリー  
アメリカ合衆国 94502 カリフォルニア  
州, アラメダ, コルクボート ランディン  
グ 22  
(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マルチウェル分析物を培養及びモニタするための装置

(57) 【要約】

本発明は、分析物、特にマルチウェル分析物を培養し、動力学的にモニタすることができる装置に対するこれまで満たされなかった需要を満たすような、使いやすく、応用自在で、かつ便利な装置を提供するものである。特に、本発明は、様々な試験フォーマットに含まれる分析物のモニタリングに使用されるものであり、これらの試験フォーマットには、マイクロタイタプレート、小型化試験パネル (例えばMICROCARDS (登録商標))、及びベトリプレートなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 1) 収容キャビネットと、2) 前記キャビネットに取り付けられ、1個以上の分析物のプレートを持することができるようになっている複数個のスライディングシェルフと、3) 1個以上の前記シェルフ上に配置された2個以上の前記分析物のプレートの1以上の画像を視野内に同時に撮像するために前記キャビネットに取り付けられた撮像装置と、4) 前記撮像装置を駆動するための手段とを含む装置であって、前記シェルフ上の前記分析物のプレートを動かすことなく前記撮像装置を選択的に配置することができるようになっており、前記シェルフ上に配置された前記分析物のプレートの前記視野内のすべてのウェルの画像を同時に撮像することができることを特徴とする装置。

【請求項2】 前記スライディングシェルフは、前記撮像装置の視野内にスライドすることができることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項3】 前記撮像装置は、カメラからなることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項4】 前記撮像装置は、スキャナからなることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項5】 前記キャビネットは温度制御された培養器であることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項6】 前記キャビネットは機密性であり、ガスの制御レベルを保持することができることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項7】 前記シェルフのそれぞれは、8×8インチの寸法を有することを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項8】 前記複数個のスライディングシェルフは、少なくとも20個のスライディングシェルフからなることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項9】 前記シェルフの1個以上は、少なくとも2個の分析物のプレートを保持することができることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項10】 前記シェルフは、少なくとも1個のマルチウェル分析物のプレートをシェルフ底部から見るための1以上の開口部を含んでいることを特徴とする請求項9に記載の装置。

【請求項11】 前記シェルフは、マイクロプレート、MICROCARDS（登録商標）及びペトリ皿からなる群から選択された1個以上の分析物のプレートを保持することができることを特徴とする請求項9に記載の装置。

【請求項12】 前記キャビネットは、アクセスドアを含むことを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項13】 前記シェルフは、前記ドアからアクセス可能であることを特徴とする請求項12に記載の装置。

【請求項14】 前記カメラは、CCDカメラ及びCMOSカメラからなる群から選択されることを特徴とする請求項3に記載の装置。

【請求項15】 前記撮像装置を駆動する手段は、モータを含むことを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項16】 前記モータは、ステッパモータであることを特徴とする請求項15に記載の装置。

【請求項17】 前記装置を制御するための手段をさらに含む請求項1に記載の装置。

【請求項18】 前記装置を制御するための手段は、前記キャビネットの内部温度、前記キャビネットの内部ガスの組成、前記複数個のスライディングシェルフの位置、前記撮像装置の位置、前記撮像装置を駆動するための手段の動作、前記撮像装置による撮像、ドアの閉扉及び開扉、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される前記装置の要素を制御することを特徴とする請求項17に記載の装置。

【請求項19】 前記装置を制御するための手段は、コンピュータを含むことを特徴とする請求項18に記載の装置。

【請求項20】 前記コンピュータは、標準RS-232インタフェースにより前記装置に接続されていることを特徴とする請求項19に記載の装置。

【請求項21】 前記コンピュータは、前記撮像装置からデジタル画像を受信するためのエレクトロニクスを含むことを特徴とする請求項19に記載の装置。

【請求項22】 前記コンピュータは、前記キャビネットの内部温度、前記キャビネットの内部ガスの組成、前記複数個のスライディングシェルフの位置、前記

撮像装置の位置、前記撮像装置を駆動するための手段の動作、前記撮像装置による撮像、ドアの閉扉及び開扉、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される前記装置の要素をモニタすることを特徴とする請求項19に記載の装置。

【請求項23】 前記コンピュータは、前記キャビネットの内部温度、前記キャビネットの内部ガスの組成、前記複数のスライディングシェルフの位置、前記撮像装置の位置、前記撮像装置を駆動するための手段の動作、前記撮像装置による撮像、ドアの閉扉及び開扉、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される前記装置の要素にデータを記録することを特徴とする請求項19に記載の装置。

【請求項24】 前記コンピュータは、前記キャビネットの内部温度、前記キャビネットの内部ガスの組成、前記複数のスライディングシェルフの位置、前記撮像装置の位置、前記撮像装置を駆動するための手段の動作、前記撮像装置による撮像、ドアの閉扉及び開扉、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される前記装置の要素を制御することを特徴とする請求項19に記載の装置。

【請求項25】 前記コンピュータは、前記分析物のプレートの画像上にデータを記録することを特徴とする請求項19に記載の装置。

【請求項26】 1) 収容キャビネットと、2) 前記キャビネットに取り付けられ、2個以上の分析物のプレートを保持することができるようになっている複数のスライディングシェルフと、3) 前記シェルフのそれぞれに配置された2個以上の前記分析物のプレートの1以上の画像を撮像するために前記キャビネットに取り付けられた撮像装置とを含む装置であって、前記画像のそれぞれは、前記シェルフのいずれか1個以上の上にある前記分析物のプレートのすべてを記録することを特徴とする装置。

【請求項27】 前記スライディングシェルフは、前記撮像装置の視野内にスライドすることができることを特徴とする請求項26に記載の装置。

【請求項28】 4) 前記撮像装置を駆動するための手段をさらに含むことにより、前記シェルフ上の前記分析物のプレートを動かすことなく前記撮像装置を選択的に配置することができるようになっており、前記シェルフ上に配置された前記分析物のプレートの前記視野内のすべてのウェルの画像を同時に撮像すること

ができることを特徴とする請求項26に記載の装置。

【請求項29】 1) 収容キャビネットと、2) 前記キャビネットに取り付けられた複数のスライディングシェルフと、3) 前記スライディングシェルフの少なくとも1個の上に配置された2個以上の分析物のプレートと、4) 2個以上の前記分析物のプレートの1以上の画像を視野内に同時に撮像するために前記キャビネットに取り付けられた撮像装置とを含むシステム。

【請求項30】 5) 前記撮像装置を駆動するための手段をさらに含むことにより、前記シェルフ上の前記分析物のプレートを動かすことなく前記撮像装置を選択的に配置することができるようになっており、前記シェルフ上に配置された前記分析物のプレートの前記視野内のすべてのウェルの画像を同時に撮像することができることを特徴とする請求項29に記載のシステム。

【請求項31】 a) 請求項29に記載のシステムを提供するステップと、b) 前記撮像装置を用いて、2個以上の前記分析物のプレートの1以上の画像を、2以上の時点において撮像するステップとからなる、分析物のプレートを動力学的にモニタする方法。

【請求項32】 前記撮像装置を駆動するための手段をさらに含むことにより、前記シェルフ上の前記分析物のプレートを動かすことなく前記撮像装置を選択的に配置することができるようになっており、前記シェルフ上に配置された前記分析物のプレートの前記視野内のすべてのウェルの画像を同時に撮像することができることを特徴とする請求項31に記載のシステム。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、分析物、特にマルチウエル分析物を培養し、動力学的にモニターすることができる装置に対するこれまで満たされなかった需要を満たすような、やすく、応用自在で、かつ便利な装置を提供するものである。特に、本発明は様々な試験フォーマットに含まれる分析物のモニタリングに使用されるもの、これら試験フォーマットには、マイクロタイタープレート、小型化試験パネル（例えばMICROCARDS（登録商標））、及びベトリプレートなどが含まれ、これらに限定されるものではない。

## 【0002】

## 【従来の技術】

反射光、透過光、紫外線及びルミネセンスを含む光学的分析法を用いて、な方法で生物学的サンプルを分析することができる。多くの場合、分析の目的、例えば化学物質（栄養素、ホルモン、抗生物質、薬品、毒性化合物など）存在に対する細胞の反応を分析することである。

## 【0003】

しかしながら、現在用いられている手法や装置は、一般的に、その機械的性、使いやすさ、許容量、スピード、費用及びフォーマットに対する柔軟性といった面で限界がある。例えば、現在使われている装置は、決まった特定のフォーマットをモニタすることができるものに限られており、多様なマイクロプレート（例えば、96ウェル、384ウェル、及び1536ウェルのプレート）やベトリプレートのようなマルチフォーマットに適用できるようなものではない。存在するリーダーが、1度に1つのマルチウエル分析物のプレートを読み込むようになっている。さらには、大多数又はすべての利用可能なリーダーが、1度にマルチウエル試験パネルの1列を読み込むようになっている。多数のマルチウエルプレートを培養し読み込む装置の例は、Vitck機器（5762873号、5853667号、5853-、5798085号、5798084号、5670375号、5843380号、5766553号、D382647号、409号を参照）、MicroScan機器及びSensititre機器である。Vitck機器及び

Scan機器は、読み込みのために各プレートを一度にスライドさせ、その後シェルフに戻すための複雑なメカニズムを備えている。一方、Sensititre機器は、1度の動作で、各プレートをまずエレベータ上に移動し、次に読み取りステーションに移動し、そしてシェルフに戻ることができるエレベータ輸送システムを有する単一の読み取りステーションを備えている。これらの特徴によりマルチプレートの分析が可能となるが、これらのメカニズムは非効率的であり、マルチフォーマットにおいては使用できないものである。したがって、機械的信頼性、使いやすさ、許容量、スピード及び経済性が向上された、マルチフォーマットに適用可能な装置に対する需要が存在している。

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、分析物、特にマルチウェル分析物を培養し、動力学的にモニタすることができる装置に対するこれまで満たされなかった需要を満たすような、使いやすく、応用自在で、かつ便利な装置を提供することを目的とする。特に、本発明は、様々な試験フォーマットに含まれる分析物のモニタリングに使用されるものであり、これらの試験フォーマットには、マイクロタイタープレート、小型化試験パネル（例えばMICROCARDS（登録商標））、及びペトリプレートなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0005】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明は、1) 収容キャビネットと、2) 前記キャビネットに取り付けられ、 $1$ 個以上の分析物のプレートを保持することができるようになっている複数個のスライディングシェルフと、3)  $1$ 個以上の前記シェルフ上に配置された $2$ 個以上の前記分析物のプレートの $1$ 以上の画像を視野内に同時に撮像するために前記キャビネットに取り付けられた撮像装置と、4) 前記撮像装置を駆動するための手段とを含む装置であって、前記シェルフ上の前記分析物のプレートを動かすことなく前記撮像装置を選択的に配置することができるようになっており、前記シェルフ上に配置された前記分析物のプレートの前記視野内のすべてのウェルの画像を同時に撮像することができることを特徴とする装置を提供する。

## 【0006】

本発明の好ましい実施形態では、前記シェルフはおよそ8×8インチの寸法であり、実験室の作業台上で使いやすいようになっているが、本発明のシェルフは特定のサイズに限定されるものではない。他の好ましい実施形態では、前記複数個のスライディングシェルフは、少なくとも20個のスライディングシェルフからなるが、これより多い数のシェルフも少ない数のシェルフも本発明に含まれている。特に好ましい実施形態では、前記シェルフは少なくとも2個の分析物のプレートを持することができるようになっている。例えば、分析物のプレートはマルチウェル分析物のプレートやペトリプレートであってもよいが、本発明は使用する分析物のプレートの種類によって限定されるものではない。他の実施形態では、前記シェルフは、少なくとも1個のマルチウェル分析物のプレートをシェルフ底部から見るための1以上の開口部を含んでいる。シェルフはまた、サンプルの着脱を容易にするための1以上の親指孔を含んでいる。

## 【0007】

ある実施形態では、前記撮像装置はカメラからなり、該カメラは、CCDカメラ及びCMOSカメラからなる群から選択される。他の実施形態では、前記撮像装置はスキャナからなるが、本発明は撮像装置の種類によって限定されることを意図したものではない。ある実施形態では、前記撮像装置を駆動するための手段は、モータを含む。本発明には様々なモータが含まれるが、しかしながら、例えばステッピングモータに限定されるものではない。

## 【0008】

本発明のある実施例では、前記キャビネットは温度制御された培養器である。好ましい実施形態では、前記キャビネットは気密性でありガスの制御レベルを維持することができる。さらに他の実施形態では、前記キャビネットはアクセスドアを含み、さらに特定の実施形態では、前記シェルフは前記ドアからアクセス可能となっている。

## 【0009】

本発明のある実施形態では、前記装置はさらに、前記装置を制御するための手段を有している。例えば、ある実施形態では、前記装置を制御するための手段は



、前記キャビネットの内部温度、前記キャビネットの内部ガスの組成、前記複数個のスライディングシェルフの位置、前記撮像装置の位置、前記撮像装置を駆動するための手段の動作、前記撮像装置による撮像、ドアの閉扉及び開扉、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される前記装置の要素を制御する。好ましい実施形態では、前記装置を制御するための手段は、コンピュータを含む。ある実施形態では、前記コンピュータは標準RS-232インタフェースにより前記装置に接続される。特に好ましい実施形態では、前記コンピュータは、前記撮像装置からデジタル画像を受信するためのエレクトロニクスを含んでいる。さらに他の好ましい実施形態では、前記コンピュータは、前記キャビネットの内部温度、前記キャビネットの内部ガスの組成、前記複数個のスライディングシェルフの位置、前記撮像装置の位置、前記撮像装置を駆動するための手段の動作、前記撮像装置による撮像、ドアの閉扉及び開扉、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される前記装置の要素をモニタし、該要素にデータを記録し、及び／又は該要素を制御する。他の実施形態では、前記コンピュータは前記分析物のプレートの画像上にデータを記録する。

#### 【0010】

本発明はさらに、1) 収容キャビネットと、2) 前記キャビネットに取り付けられ、2個以上の分析物のプレートを保持することができるようになっている複数個のスライディングシェルフと、3) 前記シェルフのそれぞれに配置された2個以上の前記分析物のプレートの1以上の画像を撮像するために前記キャビネットに取り付けられた撮像装置とを含む装置であって、前記画像のそれぞれは、前記シェルフのいずれか1個以上の上にある前記分析物のプレートのすべてを撮像することを特徴とする装置を提供する。

#### 【0011】

本発明はまた、1) 収容キャビネットと、2) 前記キャビネットに取り付けられた複数個のスライディングシェルフと、3) 前記スライディングシェルフの少なくとも1個の上に配置された2個以上の分析物のプレートと、4) 2個以上の前記分析物のプレートの1以上の画像を視野内に同時に撮像するために前記キャビネットに取り付けられた撮像装置とを含むシステムを提供する。ある実施形態で

は、前記システムはさらに、5) 前記撮像装置を駆動するための手段を含むことにより、前記シェルフ上の前記分析物のプレート動かすことなく前記撮像装置を選択的に配置することができるようになっており、前記シェルフ上に配置された前記分析物のプレートの前記視野内のすべてのウェルの画像を同時に撮像することができることを特徴とする。

#### 【0012】

本発明のシステム及び装置は、分析物のプレートを動力学的にモニタする方法に使用することができる。例えば、本発明によれば、1) 収容キャビネットと、2) 前記キャビネットに取り付けられた複数個のスライディングシェルフと、3) 前記スライディングシェルフの少なくとも1個の上に配置された2個以上の分析物のプレートと、4) 2個以上の前記分析物のプレートの1以上の画像を視野内に同時に撮像するために前記キャビネットに取り付けられた撮像装置とを含み、さらに前記撮像装置を用いて、2個以上の前記分析物のプレートの1以上の画像を、2以上の時点において撮像することができるシステムが提供される。本発明のある方法では、前記システムは、前記撮像装置を駆動するための手段をさらに含むことにより、前記シェルフ上の前記分析物のプレート動かすことなく前記撮像装置を選択的に配置することができるようになっており、前記シェルフ上に配置された前記分析物のプレートの前記視野内のすべてのウェルの画像を同時に撮像することができることを特徴とする。

#### 【0013】

##### 【発明の好ましい実施形態】

本発明は、分析物、特にマルチウェル分析物を培養し、動力学的にモニタすることができる装置に対するこれまで満たされなかった需要を満たすような、使いやすく、応用自在で、かつ便利な装置を提供するものである。特に、本発明は、様々な試験フォーマットに含まれる分析物のモニタリングに使用されるものであり、これらの試験フォーマットには、マイクロタイタープレート、小型化試験パネル（例えば、米国特許第5589350号及び第5800785号に記載されているようなMICROCARDS（登録商標）であり、これらは参照により本明細書中に含まれる）、及びペトリプレートなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。重要な

のは、本発明により、多数（例えば50個）のマイクロプレートを培養し、速く（例えば15分毎に）読み込むことができ、着脱が容易であり、実験台のスペースを取らないコンパクトなデザインであり、生産コストが低く、ペトリ皿のような円形体を含む様々なフォーマット及び形状からなるマルチウェルプレートのモニタリングに適用できる装置が提供されることである。

#### 【0014】

マルチウェル分析物を培養及びモニタするために、他の装置（例えば、米国特許第5762873号、第5853667号、第5853666号、第5798085号、第5798084号、第5670375号、第5843380号、第5766553号、第D382647号、第5697409号に記載された、30又は45ウェル試験カード用いるVitekの装置や、非標準的な96ウェルのマイクロプレートを用いるMicroScan及びSensititreの装置などがあり、これらは参照により本明細書に含まれる）が用いられているが、これらの装置のそれぞれは本発明における課題を解決するものではない。さらに、本発明とは違い、可動部分が分析物のプレートを一箇所から他の場所へ移動させる必要があるので、現在使用されている何れの装置も信頼性の高いものではなく、高価なフィールドサービスが頻繁に必要となる。さらには、これらの装置はすべて、購入費用だけでなく維持費用も膨大であり、またすべてが単一、特定のマルチウェル分析物のプレートのモニタリングでの使用に限られている。

#### 【0015】

##### 発明の一般的な説明

本発明のいくつかの実施形態のデザインを、図1及び2に示す。本発明の装置は、マルチスライディングシェルフを特徴とするものであり、このシェルフのそれぞれが様々なサンプル分析フォーマット（例えばマイクロタイタープレート、MICROCARDS（登録商標）のような微小化試験システム及びペトリプレートなど）を保持することができるようになっている。本装置はまた、カメラ又は他の撮像装置を有することを特徴とし、1個以上のシェルフ上の試験サンプルを撮像するようになっている。現在利用可能な技術とは違って、本発明の撮像装置は、与えられたシェルフ上の全てのサンプルを同時に撮像することが可能であり、また読み込みのたびに各プレートを機械的に動かすことなく各シェルフを撮像すること

ができる。

#### 【0016】

本発明において、装置の寸法は重要な要素である。本装置は、表面積及び必要な作業スペースを最小化して、実験室の環境に適応させたものであり、マルチ分析サンプルの培養及び分析のための内部スペースを提供するものである。好ましい実施形態では、寸法約8×8インチ（すなわち20×20センチメートル）のシェルフ(111)が25個存在する。本発明は特定のサイズ又は形状に限定されるものではないが、このシェルフの寸法はいくつかの理由により好ましいものである。第一に、既存のCCD(charge-coupled device)カメラやCMOS(complementary metal oxide semiconductor)カメラの技術などの撮像装置により、相当狭いスペースにおいて正確に撮像できるサイズがこの領域だからである。したがって、大きな視差や歪みを防ぐためには、カメラ又は他の撮像装置(108)を、撮像する表面から約8インチ（すなわち20センチメートル）離して配置するのが好ましい。

#### 【0017】

カメラ技術（すなわち既存のCCD及びCMOS技術）は、非常に信頼性が高く、広く応用可能で、また低価格である。これらのカメラは円形の視野を有するので、長方形のエリアではなく、円形又は方形のエリアを撮るときに最も効果的となる。したがって、図1の断面において示すように、2つの標準マイクロプレート(106)を、本発明のシェルフ(105)（例えば8×8インチのシェルフ）上に配置して、単一のカメラ(108)などの撮像装置によってこれを同時に撮ることができる。本発明のある実施形態では、カメラを可動に設置し、これを制御して異なるシェルフ上のサンプルを撮像するのに適した位置に動かすようにすることもできる。可動カメラにより、サンプルをシェルフから動かすことなく、多くのサンプルを撮像することが可能となる。

#### 【0018】

図2に示すように、本発明では、2つの標準マイクロプレート(201)、4つのBiolog MICROCARDS（登録商標）(203)、又は4つの標準ペトリプレート(205)を、本発明のシェルフ（例えば8×8インチのシェルフ）上に配置することにより、これらを同時にモニタすることができる。また図2に示すように、本発明の好ましい

実施形態においては、シェルフ(111)に親指孔(202,204,206)が設けられており、サンプルプレート(201,203,205)の着脱が容易に行えるようになっている。

#### 【0019】

本発明は、50個の標準マイクロプレート、100個のBiolog MICROCARD (登録商標) 又は100個の標準ペトリプレートを保持することができる25個のシェルフ(111)を備えたユニットとして、現在使用されている装置と比べて大きな利点を提供する。さらに、本発明は、単一の又はマルチコンパートメントのペトリプレートに加えて、実質的にあらゆる数のウェル (例えば、24、48、96、384、1536個など) を有するマイクロプレートも読み込むことができる。本発明はまた、2種類以上の分析物のプレートを保持することができるシェルフのほか、様々なマルチウェル分析物のプレートを保持することができる交換可能なシェルフを有するようにすることもできる。これは商用装置に使用する際の許容度と適用性の柔軟さを示す例である。本発明は、与えられたシェルフ上の2個以上のプレートを1度に読み込むことにより、プレートをより速く読み込む手段を提供するほかに、視野内の全ウェルを同時かつ瞬時に撮像し読み込むことができる。

#### 【0020】

本発明は、好ましい実施例において示すように、実験室の空間的制約の問題を解決しようとするものであり、全体の寸法 (すなわち標準的な実験室の作業台に収まるサイズ) からして、装置は高さ36インチ、奥行き21インチより小さくなければならない。25シェルフの装置の実寸は、およそ高さ32インチ、奥行き21インチ、幅21インチである。寸法が重要である他の理由は、もしシェルフが奥行き8インチであり、これが読み込みの際に後方にスライドする場合、キャビネットはすでに $8+8=16$ インチの奥行きとなる。標準的な実験台はほとんどの場合、21インチの奥行きしかないため、このような場合に、本発明のシェルフは、標準的な実験台スペースにおくことができるようなキャビネットに収まるようにすることができる。

#### 【0021】

好ましい実施形態では、本発明のキャビネット(100)は、有効温度範囲 (例えば20~42℃) にわたって正確な温度制御が可能な生物学的培養器シェルフを有する

。キャビネット前面には、ドア(113)が配置されており、シェルフ(111) (例えばマイクロプレート、マイクロカード、又はペトリ皿など) に容易にアクセスして、スライディングシェルフ(105)を前面に引き出してサンプルを設置することができるようになっている。好ましい実施形態では、キャビネット(100)は25個のシェルフ(111)を収納している。キャビネットのドアを閉じると、シェルフ上に配置した分析物のプレート(106)の観察サイクルが始まる。スライディングシェルフ(105)は、(ある好ましい実施形態において) 横方向又は後方にスライドすることができ、これによりマイクロウェル分析物のプレート(106)が撮像装置(108)の視野に入るようになっている。この撮像装置(108)は、光路を折り重ねるための、また他の実施例では光をカメラの視野に向けるための、1個以上の反射ミラー(109)を備えている。プレート(106)は撮像され、デジタル画像が付属のコンピュータ(例えば撮像システム) (図示していない) に転送されて、データの解析及び保存が行われる。好ましい実施形態では、安価で長持ちするランプ(107)により、光がキャビネット内から供給される。このランプ(107)は、蛍光バルブ(例えばF6T5)を含むがこれに限定されるものではなく、シェルフの上方及び/又は下方に配置されて、適切な照明を供給する。本発明では、他の様々な長持ちする照明装置が考慮されており、従来技術で知られているノートブックコンピュータのディスプレイを照らすランプなどが含まれるが、これに限定されるものではない。

#### 【0022】

さらに、本発明のキャビネットは、気密性であり、したがってCO<sub>2</sub>などの制御されたレベルのガスを収容できるようになっていることが好ましい。キャビネットはまた、嫌気性有機物試験に用いるために使用されることも考えられる。この新規な作用効果は、試験セル又は有機体が特別な雰囲気(例えば、高いCO<sub>2</sub>レベル、減酸素圧下、嫌気的環境など)を要求する分析において有用である。

#### 【0023】

好ましい実施例では、カメラ(108)又は他の撮像装置は垂直に(上下に)動き、違うシェルフを読み込むたびに適切な位置に移動する。この撮像装置の動きは、トラック(112)及びステッパモータなどの撮像装置を駆動するための手段を用い

ることにより得られる。好ましい実施例（例えばマイクロプレートを用いた場合）では、培養中及び／又は操作時に、マイクロプレートの蓋は曇っていたり、すりガラスであったりする場合が多いので、プレートは下方から撮られる（すなわち、カメラはウェルの底部を撮る）。マイクロプレートを下方から読み取ることにより、ウェル内の反応の明確な像がカメラへに提供される。図2に示すように、本発明のある実施例において、シェルフは開口部（スロット）を含んでおり、このスロットにより、図2において斜線部で表す分析物のプレートの底面部の一部がシェルフ底部から開放される（見えるようになる）。このような実施例において、図2において斜線部と周囲の黒線（分析箇所[201]、[203]、[205]を縁取る線）の間のスペースによって表すリップにより、プレートはシェルフ上に支持される。シェルフはさらに、サンプルプレートの着脱を容易にするための親指孔(202,204,206)を含んでいてもよい。

#### 【0024】

しかしながら、他の実施形態（例えば、ペトリプレートのモニタリングなどの他の応用例）では、カメラにより上方及び／又は側方からサンプルエリアを撮るようにするのが好ましい。ある好ましい実施例では、マイクロプレート、MICROCARDS（登録商標）、又はペトリプレートのウェル又はサンプルエリアをカメラが読み取り、カメラが撮像した画像を処理手段により処理して、試験結果（繁殖したかどうか、感受性、抵抗力等）を決定する。米国特許第4856073号、第4724215号、第4270463号及び第4817785号、これらは全て参照により本明細書に含まれるが、これらの他の装置とは違い、本発明の撮像装置は、キャビネット内を水平方向にも垂直方向にも移動することができるよう配置されている。これにより、撮像装置は最適の位置に配置されることができ、したがって、得られる試験結果は明確で、読み取りやすく、分析しやすいものである。

#### 【0025】

本発明はまた、サンプルプレートを容易に着脱するための手段を提供する。現在使用されている他の装置は、特定のプレートの寸法に合わせた単一のプレート・シェルフ配置を有するが、これとは違って、本発明のいくつかの実施形態では、引き出しシェルフ(111)は異なる種類のプレートに対応できるよう着脱及び交

換可能に作られているため、研究者には標準的培養器と同等な柔軟性が提供される。この柔軟性により、装置は多様な研究を扱うことができ、また装置の応用例の数が増加する。さらに、好ましい実施形態では、本発明は単純な1次元機械運動のみを行うものである。スライディングシェルフ(111)は水平方向前後にスライドし、撮像装置(108)は垂直方向に上下運動することが好ましい。この簡単なデザインは、現在使用されている他のシステム（例えば、1度にサンプルプレート撮像位置まで機械的に動かすシステム）よりも信頼性が高く低コストである。

#### 【0026】

何れの試験フォーマット（例えば、マイクロタイタープレート、MICROCARDS（登録商標）及びペトリプレート）においても、本発明の装置により検出される視覚的結果は、濁度の変化、色の変化、又は化学ルミネッセンス、生物ルミネッセンス、ストークスシフトのような発光などのあらゆる光学的に感知可能な変化である。色のインジケータは、酸化還元インジケータ（例えば、テトラゾリウム及び酸化還元紫）、pHインジケータ、発色性基質、又は様々な染料などであってもよいが、これらに限定されるものではない。Barry R. Bochnerに与えられた米国特許第4129483号、第4235964号、第5134063号には様々な染料が記載されており、これらは参照により本明細書に含まれる（B. R. BochnerのNature 339:157 [1989]及びASM News 55:536 [1990]を参照）。また、本発明を実施するのに有用な一般的なインジケータは、Bochner及びSavageauによって記載されている（B. Bochner及びSavageau、Appl. Environ. Microbiol.、33:434 [1977]を参照）。また、有機物を分離及び同定するための様々なフォーマットが、米国特許第5627045号、及び米国特許出願第08/762656号、第09/116078号、第09/098066号に記載されており、これらは参照により本明細書に含まれる。

#### 【0027】

本発明のいくつかの実施形態においては、試験は酸化還元技術に基づいている。酸化還元技術に基づいた試験は非常に簡単に行うことができ、利便性がよい。細胞溶液を用意し、これを装置の試験コンパートメント（例えば、本発明のシェルフ上に配置したマイクロタイタープレートのウェル）に導入する。各コンパー



トメントはあらかじめ異なる基質で満たしておく。好ましい実施形態では、すべてのウェルに、微小有機物に養分を供給するための基礎媒体と、色変化インジケータを含む試験フォーミュラをあらかじめ満たしておき、各コンパートメントには、微小有機物をテストするための異なる炭素化合物又は「試験基質」をあらかじめ満たしておく。ここで「基礎媒体」とは、微小有機物に養分を供給するが、インジケータの色反応が起こるのに十分な濃度の炭素化合物は含まない媒体のことである。ここでは「炭素化合物」、「炭素源」及び「試験基質」は同等の語であり、微小有機体（例えば、GN、GP、YT及び他のBiolog市販のMICROPLATES（登録商標））に対して用いた（代謝された）ときにインジケータの色反応が起こるのに十分な濃度の炭素化合物を言うために用いる（例えば、米国特許第5627045号、及び米国特許出願第08/762656号、第08/421377号、第09/116078号、第09/098066号を参照、これらはすべて参照により本明細書に含まれる）。

#### 【0028】

また好ましい実施例では、シェルフ(105)の動作及び撮像装置(108)のあらゆる動作を含めた装置の全体的操作は、ビデオ取り込み機能を備えた標準的な低コストのデスクトップ又はノートブックコンピュータにより制御されるのが好ましい。また、好ましい実施形態では、コンピュータにより、温度、カメラ機能（例えば、フォーカス及び位置）、ドアの閉扉、及びデータの取り込みと分析をモニタ及び／又は制御する。しかしながら、他の実施例においては、本発明が関与する様々な目的に応じて、複数のコンピュータを使用することもある。したがって、本発明はいかなる特定の種類又は数のコンピュータ又は自動化システムにも限定されるものではない。

#### 【0029】

##### 発明の詳細な説明

好ましい実施形態において、本発明は、温度制御された断熱キャビネット(100)を提供するが、このキャビネットは、装置の占有面積を最小限にし実験室の貴重なスペースを奪わないよう、できるだけ小さい外寸（例えば、高さ36インチ以下、奥行き21インチ以下）を有する。キャビネットの初期温度は、20～42℃の範囲で調節可能であるのが好ましく、より好ましくは約25～37℃であって±1℃の

精度で制御可能である。本発明のキャビネットはまた、ガス循環系を備えており、チャンバ内に温度勾配が生じるのを防ぐようになっている。しかしながら、キャビネットのデザインにより、空気の移動は最小限に抑えられており、マイクロプレートや他のサンプルフォーマットには空気が流れないようにになっている。これにより試験サンプルの液体が空気の対流により乾燥するのを防いでいる。特に好ましい実施形態では、本発明のキャビネットは閉じたときに気密性になっており、セルが高濃度のCO<sub>2</sub>ガス又は嫌気生活を必要とするときには、注CO<sub>2</sub>ガス又は嫌気性（無酸素性）ガス混合物シリンダに接続された入口と制御バルブシステムが用いられるようになっている。

#### 【0030】

好ましい実施形態では、チャンバの左側側面（すなわち、図1に示すフロント[102]）は、25個の水平スライディングシェルフ(111)を含んでおり、好ましくはこれらのシェルフの寸法は約8×8インチである。本発明では、シェルフの数はこれより多くても少なくてもよい。図2に示すように、各シェルフ(111)は2個の標準的面積のマイクロプレート(201)、及び／又は最大4個の標準的面積のMICROCARDS（登録商標）(203)、及び／又はペトリプレート(205)を保持できるようになっている。ドア(113)はセンサを備えており、ドアを開けると自動的に中断されるようになっている（例えば、米国特許第5469141号、第4529920号、第4234833号を参照）。中断によりすべての装置の動きが止められる（例えば、カメラ及び／又はシェルフのあらゆる動きがドアの開扉とともに止められる）。

#### 【0031】

好ましい実施形態では、図1に示すように、シェルフ(105)は水平方向にスライドしてカメラベースの撮像システム(108,109)の視野に入るようになっている。シェルフは左右又は前後のいずれかの方向にスライドする。シェルフのスライドは自動化することができ、また撮像装置の動作と連動させることもできる。例えば、撮像装置が垂直方向に動いて所望のシェルフ上の撮像対象の分析物のプレートに適合した範囲の位置に来ると、撮像装置を駆動するモータは、シェルフを撮像位置に動かす機械装置（すなわち、シェルフを水平方向に視野内外に動かすことができるシェルフスライディングメカニズム(114)）を配置する。しかしな

がら、シェルフの動作は撮像装置の動作と連携している必要はなく、本発明の実施形態では、撮像装置又はシェルフのいずれか一方は可動でなくともよい。他の好ましい実施形態では、カメラ又は他の撮像装置を垂直方向に自由に配置可能であり、シェルフ(105)上の2個のマイクロプレートにカバーされた8×8インチのエリアを、マイクロプレートを下方から見るようにして、撮像できるようになっている。他の実施形態では、複数のカメラ又は撮像装置を使用する。撮像装置には動き及び振動に耐性があるカラーカメラ(すなわち、solid state)を用いるのが好ましく、例えば、信頼性の高いメーカ(例えばCohuや東芝)から発売されているCCDカメラやCMOSカメラで、高品質の高角度レンズ(例えば、フジノンや興和)を備えたものを用いるのがよい。特に好ましい実施形態では、東芝IK-M30AK又はIK-43SのCCDカラーカメラを用いる。しかしながら、本発明は特定のカメラ及び／又はレンズに限定されるものではない。本発明はまた、いかなる特定のカメラ及び／又は光路の形状にも限定されるものではない。したがって、いくつかの実施形態では、鏡(平面又は曲面)(109)を用いて光路を曲げたり偏向して、キャビネット内の空間を最も効率よく活用することにより、キャビネットサイズを小さく保つようにしている。

#### 【0032】

本発明の他の実施形態では、カメラ又は他の撮像装置に代えて、又はこれらと組み合わせて、スキャナを用いる。このシェルフがスキャナのスキャン範囲に移動できるように、スキャナを配置することができる。いくつかの実施形態では、シェルフをスキャン範囲に移動させるが、他の実施形態では、スキャナをシェルフ上のサンプルの撮像が容易となるような位置にスキャナを移動させる。本発明では、様々な種類のスキャナの使用が考慮される。例えば、本発明では、Microcontrolled Image Scanner (Peripheral Dynamics社、Plymouth Meeting、ペンシルバニア州)の使用が考えられる。

#### 【0033】

カメラ、スキャナ又は他の撮像装置のビデオ出力は、フレームグラバード(例えば、NogatechやMatrox)を介してコンピュータに転送される。ほとんどの応用例において、ユニットの25個のシェルフ(111)すべてを撮像する完全なサイ

クルにかかる時間は、15分以下である（すなわち、各シェルフにつき36秒以下）。また、サンプルのバーコード読み込みが可能となるような出力を用いることが考えられる。これらの実施形態においては、さらに、サンプル情報とともにバーコード情報をコンピュータに提供（転送）して、記憶及び／又は分析することが考えられえ。

#### 【0034】

本発明の好ましい実施形態では、カメラベースの撮影システム又は他の撮像システムを垂直面に沿って移動させて、1個以上のシェルフ(111)上のサンプルの撮像及び分析を自動化することが可能となる。撮像システム(108,109)は、撮像装置と、該撮像装置に取り付けられて該撮像装置を、所定距離、複数回、サンプル平面と垂直な所定の平面（平面aシェルフ[105]）上を移動させて、複数の異なるサンプル位置における画像を提供するための手段と、分析及び／又は記憶のためにデータを転送する手段とからなる。好ましい実施形態では、撮像システムは固定されたベースに取り付けられており、このベースはキャビネット(100)に可動に取り付けられている。固定ベースとキャビネット(100)との間に取り付けられた様々なスピードモータ（例えば、ステッパモータ）は、カメラベースの撮影システムを限られた範囲で移動させることができる。調整可能に配置できるリミットスイッチを用いて、位置転換のプリセットリミットを感知し、その地点でモータを止めるようにすることができる。好ましくは、電気スイッチ配置を提供して、撮像システムの動作を、コンピュータ制御されたプリセットプログラムを通して制御する。

#### 【0035】

光学エンコーダなどの相対位置センサにより駆動されるサーボ機構を用いて、サンプル平面に対するカメラベースの撮影システムの必要な相対的動作を行わせることができることを、当該技術分野の通常の知識を有する者は理解できるだろう。さらに、このようなサーボシステムは、カメラ(108)のパン及び傾き調整のために、当業者が容易に提供できるものである。プログラマブルマイクロプロセッサコントローラは、特に、本発明のカメラシステムの光学的環境において用いるこのようなサーボシステムの制御に適している。

## 【0036】

本発明の好ましい実施形態では、サンプルは少なくとも1つのライト(107)により照明されている。特に好ましい実施形態では、1個以上の9インチ蛍光バルブ（例えば、F6T5ロッド型）を用いる。他の好ましい実施形態では、ノートブックコンピュータに用いられるランプを使用する。本発明のいくつかの実施形態では、サンプル（例えば、マイクロプレート分析）は、頂部表面及び底部表面の両側から照明される（フロントライト及びバックライト）。照明は、およそ8×8インチの光学的にモニタされるエリアに均一に分散されなければならない。特に好ましい実施形態では、ドア、又は図1に示すように後面(104)にある簡単に取り除かれるアクセスパネル(110)、頂部(101)、前面(102)、又は側面(103)によりライトバルブ(107)へのアクセスが可能となる。ドア又はアクセスパネル(110)は、また、キャビネット内へのアクセスも提供するので、使用者はレンズ及び鏡の埃を拭き取り、またカメラ撮影システムにおいて必要となる様々な修理や調整を行うことができる。したがって、本発明は、できる限り小型で軽量な、また実験室の有効スペースを最大化できるようなキャビネットデザインを備え、さらに装置内の部品の保守及び修理のためにアクセスが容易であるような装置を提供する。

## 【0037】

特に好ましい実施形態では、キャビネットには、容易に読み取れるステータスライトが備えられており、動力ステータス（電源ON/OFF）、キャビネット内の温度、及び中断などが示されている。他の好ましい実施形態では、ステータスライトは、キャビネット内の環境が所望の状態から逸脱したときに、使用者に警告を発するの用に用いられる。例えば、キャビネット内の温度をモニタし、温度情報をコンピュータ又は他のプロセッサに転送し分析することができる。温度がプリセットの所望の範囲から逸脱した場合、ライトが作動し、使用者に温度が所望の範囲から逸脱しているということを警告する。本装置は国際的に使用され得るものであるが、好ましい実施形態では、ステータスライト、バルブ、及び電源供給は、様々な国の使用者の必要に応じて使用できるようになっている。例えば、代替的な好ましい実施形態では、電源供給は110ボルト又は220ボルトのいずれかを使用することができ、またCEマークが得られるように設計されている。

## 【0038】

本発明のいくつかの実施形態では、カメラからの画像を処理するためのシグナル処理及び制御ユニットが存在する。他の実施形態では、シグナル処理及び制御ユニットは、また、装置の様々な他の機能（例えば、温度、ガス存在量、湿度など）を制御する。ユニットのシグナル処理部分は、「System 20,000H」(Unitron Imagetek Systems、Plain View ニューヨーク州)、IP-512 (Imaging Technology社、Woburnマサチューセッツ州)、Model 1000 (Image Technology社、Deer Park、ニューヨーク州)、Scan 78/99 (Eikonix社、Bedford、マサチューセッツ州)、Datatech 565 (Datatech) 及びModel 109RM (LogE/Spatial Data Systems Goleta カリフォルニア州) などの画像プロセッサを含んでいてもよい。好ましい実施形態では、シグナル処理ユニットは、画像情報をコンピュータ又は他のプロセッサに転送し、画像の分析だけでなく、この分析から各ウェル（あるいは試験エリア）又は各パネル（例えば、各マイクロプレート、MICROCARDS（登録商標）、又はペトリプレート）に対する部分的な試験結果、そして全体的な試験結果又は各テストパネルの試験結果を決定する。

## 【0039】

好ましい実施形態では、また、シグナル処理及び制御ユニットは、カメラ及び／又はスライディングシェルフの動作を制御する。例えば、シグナル処理及び制御ユニットは、カメラ及び／又はスライディングシェルフを動かすことができるモータドライブの作動によりこれらのコンポーネントの動作に含まれる操作を制御するための制御回路を含んでいる。例えば、本発明のいくつかの実施形態では、シグナル処理及び制御ユニットは、装置を制御するのに適したプログラムがされたマイクロコンピュータを含んでおり、また、他の実施形態では、配線接続された回路を用いて装置を制御し、特に、装置の様々なコンポーネントを決まった方法で動作させるモータドライブを制御する。

## 【0040】

いくつかの実施形態では、制御回路は、キャビネットのハウジングに対し静止しているフランジに固定されたホール効果センサにより撮像装置の位置を決定する。カメラとともに動く部材にマグネットを適切に取り付ける。各シェルフに対

応したセンサがあり、カメラの位置決めの際にカメラが上下に動かされると、マグネットが動くので、ホール効果センサがマグネットを検出する。

#### 【0041】

図3は、本発明のいくつかの実施形態のプロセスステップの基本的フロー図を示す。特に、ステップAにおいて使用者は、検査される分析物及び検査パラメータを特定するための様々な変数及び構成データを入力する。これらの変数には、分析物の数、温度、サイズ閾値、関連するカテゴリ、異なるセーブオプションのためのフラグ、分析後のデータ解析の指示、及び分析の標準発光が含まれる。

#### 【0042】

図3のステップBは、この分析の照明レベルを設定する手続きに対応する。これは、各分析に選択的な発光組み合わせを与えるための照明設定を提供するためのものである。発光組み合わせは、サンプルウェルが同じ条件で検査されるようにするために有益なものである。

#### 【0043】

図3のステップCは、各シェルフ上のサンプルのデジタル画像を処理するための手続きに対応する。本発明のいくつかの実施形態では、コンピュータが一旦特定のシェルフの画像を捕らえると、特定のエンハンスメント手続きが実行されて、画像が修正（例えば、クリーン、明瞭化）される。

#### 【0044】

##### 定義

本明細書及び特許請求の範囲中の「サンプル」及び「標本」という語は、最も広い意味において用いられる。一方では、標本や培養物を意味し、他方では、生物学的及び環境的サンプルの両方を含んでいる。これらの語は、人及び他の動物から得られるすべての種類のサンプルを含むものであり、尿、血液、体液、便、脳脊髄液（CSF）、精液及び唾液、さらに固体組織を含むが、これらに限定されるものではない。これらの語は、また、スワップ、及び微小有機物の培養地からサンプルを得るために通常用いられる他のサンプリング装置をも示すものである。

#### 【0045】

生物学的サンプルは、人を含む動物の細胞、体液又は組織、植物の細胞、体液又は組織、バクテリアや菌類を含むすべての種類の微小有機物、食品、さらに日用品、野菜、食肉、食肉加工品、及び老廃物などである。環境的サンプルは、表面物質、土壌、水及び人工的サンプルなどの環境材料のほか、食物、日用器具、装置類、廃棄物、非廃棄物などから得られるサンプルを含む。これらの例は、本発明に適用できるサンプルの種類を限定するものではない。

#### 【0046】

ここで使用される「培養地」の語は、1種類以上の細胞を含むと考えられるあらゆるサンプル及び標本を示すものである。「純粋培養地」は、存在する細胞が特定の一属に限られる培養地である。これに対して、「混合培養地」は、2種類以上の細胞が存在する培養地である。

#### 【0047】

ここで使用される「有機物」の語は、あらゆる種又は種類の微小有機物を示すものであり、バクテリア、酵母、及び他の菌類を含むが、これらに限定されるわけではない。ここで「菌類」の語は、二形性菌類も含めて、コケ類や酵母などの真核生物を示すものである。

#### 【0048】

ここで使用される「抗細胞剤」、「抗菌性物質」又は「毒性化合物」は、微小有機物又は他の種類の細胞の成長を抑制し又は殺す化合物を示すものである。この語は、最も広い意味で使われており、天然の又は合成された抗生物質、毒物、殺生剤などの化合物を含むがこれらに限定されるわけではない。また、この語は、微小有機物又は他の種類の細胞の成長を抑制し又は殺すのに有用な化合物及び要素も含む。

#### 【0049】

ここで使用される「発色性基質」の語は、吸光又は発光特性に基づいた検出システムにおいて有用なあらゆる化合物を示すものである。この語は、視覚的に又は光学機器により検出できる、可溶性又は不溶性のあらゆる酵素剥離化合物を含んでいる。「発色性」の意味には、色変化として検出可能な最終生成物を生み出すすべての酵素基質が含まれる。これには、藍、青、赤、黄、緑、オレンジ、茶



などの従来の感覚で用いられる「色」のすべてが含まれ、さらには、蛍光分析により検出可能な色を発光する蛍光性化合物（例えば、フルオレセインの緑黄色、ローダミンの赤など）も含まれるが、これらに限られるわけではない。染料（例えば、 $\text{pH}$ ）及び発光性化合物などの他のインジケータもこの定義に含まれる。

#### 【0050】

ここで使用する「 $\text{pH}$ インジケータ」、「酸化還元インジケータ」及び「酸化還元インジケータ」の語は、これらの語が一般的に使用される場合の意味を示すものである。したがって、「 $\text{pH}$ インジケータ」は、 $\text{pH}$ 変化の検出に一般に用いられるすべての化合物を含む語であり、フェノールレッド、ニュートラルレッド、ブロムチモールブルー、ブロムクレゾールパープル、ブロムクレゾールグリーン、ブロムクロロフェノールブルー、 $m$ -クレゾールパープル、チモールブルー、ブロムクレゾールパープル、キシレノールブルー、メチルレッド、メチルオレンジ及びクレゾールレッドが含まれるが、これらに限られるわけではない。「酸化還元インジケータ」及び「酸化還元インジケータ」の語は、酸化／還元ポテンシャル（「 $\text{EH}$ 」）の検出に一般に用いられるすべての化合物を含む語であり、様々な種類及び形状のテトラゾリウム、酸化還元紫、レザズリン及びメチレンブルーが含まれるが、これらに限られるわけではない。

#### 【0051】

ここで使用する「接種溶液」又は「接種剤」の語は、試験する細胞が接種されている可能性のある溶液のことをいう。「接種溶液」の語は、特定の液体又は液状物質を限定するものではない。例えば、接種溶液は、水、食塩水、又は少なくとも1つのゲル化剤を含む水溶液から構成されていてもよい（例えば、米国特許出願第08/762656号、第08/819452号、第09/116078号を参照、これらは参照により本明細書中に含まれる）。また、接種溶液は、水、食塩水、生化学的養分、色素化合物、又はあらゆる有用な材料を加えた成分も含んでいる。ある実施形態では、この成分は、目的の細胞培養に有用な少なくとも1の成分を含むものとされている。本発明は特定の成分に限定されるものではない。

#### 【0052】

ここで使用する「撮像装置」の語は、画像を撮像（すなわち、サンプルの視覚

的画像を再現すること)し、記憶し及び転送することができるあらゆる装置を示すものである。撮像装置には、カメラ及びスキャナが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

#### 【0053】

ここで使用する「キット」又は「パネル」の語は、試薬と他の材料の組み合わせに関して使われるものである。

#### 【0054】

ここで使用する「炭素源」の語は、バクテリアの成長及び／又は代謝のための炭素の供給源として（例えば、細胞などにより）利用され得るあらゆる化合物に関して使われるものである。炭素源には様々な形状があり、ポリマー、炭水化物、酸、アルデヒド、ケトン、アミノ酸及びペプチドが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

#### 【0055】

ここで使用する「窒素源」、「リン酸源」及び「硫黄源」の語は、成長及び／又は代謝のために、それぞれ窒素、リン酸又は硫黄の供給源として（例えば、細胞などにより）利用され得るあらゆる化合物に関して使われるものである。炭素源同様に、窒素源、リン酸源及び硫黄源も、有機物及び無機物の両方を含む様々な形状がある。

#### 【0056】

ここで使用する「試験基質」の語は、生化学的特性に基づいて細胞を識別するのに利用され得るあらゆる炭素源及び／又は、窒素源、リン酸源又は硫黄源に関して使われるものである。例えば、1つの細胞種は1つの試験基質を利用することができるが、この試験基質は他の細胞種には利用できないかもしれない。こうしてこれら2つの培養地を識別することができる。多数の試験基質を組み合わせで使用することができる。試験基質は個々に試験してもよく（例えば、1つの試験ウェル又は試験エリアに1つの基質）、または組み合わせで試験してもよい（例えば、複数の試験基質を混合して「カクテル」として利用）。

#### 【0057】

炭素源、窒素源、リン酸源又は硫黄源、又は抗細胞剤などの試験基質に晒した

後、細胞培養地の反応を検出する。検出は視覚的（裸眼による）に行ってもよいが、好ましい実施形態においては、本発明の装置を利用して行う。例えば、試験基質を有機体として利用した場合、炭素源に対する細胞の反応は、溶液の混濁として検出される。同様に、成長を見ることにより、有機体が特定の抗菌性物質では抑制されないことが示される。ある実施形態では、色を利用して、有機体の成長／代謝が存在するかどうかを示している。

#### 【0058】

ここで使用する「試験装置」、「試験パネル」及び「分析物のプレート」は、少なくとも1種の細胞を少なくとも1つの試験特性について試験する試験システムに関して使われるものである。ここでいう試験特性は、炭素源、窒素源、リン酸源、硫黄源及び発色性基質として利用できる特性、及び／又は抗細胞剤への感受性のことである。この定義には、少なくとも1のゲル化剤（米国特許出願第08/762656号、第08/819452号、第09/116078号を参照、これらはすべて参照により本明細書に含まれる）を有するマイクロタイタープレートが含まれる。このゲル化剤は、複数のウェル又はコンパートメントのそれぞれに含まれているが、ある実施形態では、ゲル化剤が全く使われていない。この定義はまた、MICROCARDS（登録商標）（Biolog；米国特許第5589350号、第5800785号を参照）、又は機能が似ているが標準のマイクロタイタープレートよりも小さい他の微小化プレート又はカードを含んでいる（例えば、多くのテスト装置は使用者の手中に収まるようになっている）。本発明は、特定のサイズ又は形状のテスト装置に限定されるものではない。例えば、本発明には様々なフォーマットを用いることができ、マイクロタイタープレート、マイクロカード、ペトリプレート（プレート内の異なる媒体を分離するため内部の間仕切りによりコンパートメント化されたプレートを含む）などが含まれるが、本発明はこれらに限定されるわけではなく、さらに多くの他のフォーマットを用いることが可能である。

#### 【0059】

マイクロタイタープレート又は「マイクロプレート」は、多数の試験が同時に行われる実験室において、試験を容易にするために、1960年代に導入されたものである。最も典型的なマイクロプレートは、96個の成形プラスチックウェル（8

×12配列)を有し、典型的なサンプル容量は約0.2mlである。本発明の分析は特定のプレートフォーマットにおいて行われるものではなく、一定範囲のウェル容量(例えば、およそ0.001~0.200ml)において行われることが考えられる。

#### 【0060】

現在、多様な機械的液体処理装置が利用可能であり、これらを用いて標本、化学溶液及び他の液体をマイクロプレートのウェルに移すことができる。通常、8ウェル又は12ウェルの列に同時に液体が満たされるが、液体処理装置を用いれば、すべてのウェルにサンプルを同時に加えることができる。本発明は、特定の材料で作られたマイクロプレートや、特定の寸法又は容量のマイクロウェルに限定されるものではない。ある実施形態では、マイクロプレートをポリスチレンのような硬質プラスチックから作っている。プラスチックは透明であっても不透明であってもよい。また、マルチウェルプレートの側部又は底部を、テフロン(登録商標)などのフィルタ材料で作ってもよい。

#### 【0061】

好ましい実施形態では、マイクロプレート、MICROCARDS(登録商標)、及び/又はペトリプレートに、試験する標本を接種した後、チャンバ内に配置し、培養し、モニタし、そして試験分析する。様々な時点で(例えば、制御及びシグナル処理ユニットにプログラムされた一定の時間間隔ごとに)、撮像装置により標本を撮像する。こうして、本発明では、培養期間中に各サンプルを継続的にモニタすることができる。これを診断に利用した場合には、試験が「陽性(positive)」と判明するか、テストパネルが完了したらすぐに、使用者に警告されるようになっているので、非常に有利である。多くの場合、このように決定的診断を下すスピードが速まることは、患者の病状に応じた適切な抗微生物剤又は他の養生の早急な実施につながるもので、患者の治療にとって大変重要である。

#### 【0062】

要約すると、本発明は従来技術に比べて、コスト低減、信頼性の向上、マルチフォーマットへの適応性及び占有面積の減少を含む、多数の進歩と利点を提供するものである。これらの利点はすべて、微小有機物の特徴を明らかにし及び/又は同定し、及び/又は抗微生物剤への感受性を決定する研究において、試験結果

をスコアする際の利便性、スピード及び正確さを向上させるものである。本発明はまた、動物及び植物の細胞にも応用することができ、例えば、成長シミュレーション実験（栄養）や成長抑制物質の実験（毒物）にも使用できる。

#### 【0063】

本明細書中で言及したすべての刊行物及び特許は、参照により本明細書に含まれる。ここで記載した本発明の方法及びシステムには、本発明の範囲と精神を逸脱しない様々な修正及び変形例が存在するが、これらは当業者にとって明らかであろう。本発明を特定の好ましい実施形態に沿って記載したが、特許請求された本発明は、このような特定の実施形態に限定されるものではない。実際、ここに本発明の実施態様の様々な修正例を記載したが、これらは、診断微生物学、細胞生物学、細胞培養学、免疫学、免疫化学及び核酸プローブ分析法の分野において通常の知識を有する者にとって自明であろう。さらに、装置のデザイン及び使用、及び／又はその関連分野は、ここに特許請求する本発明の範囲内のものである。

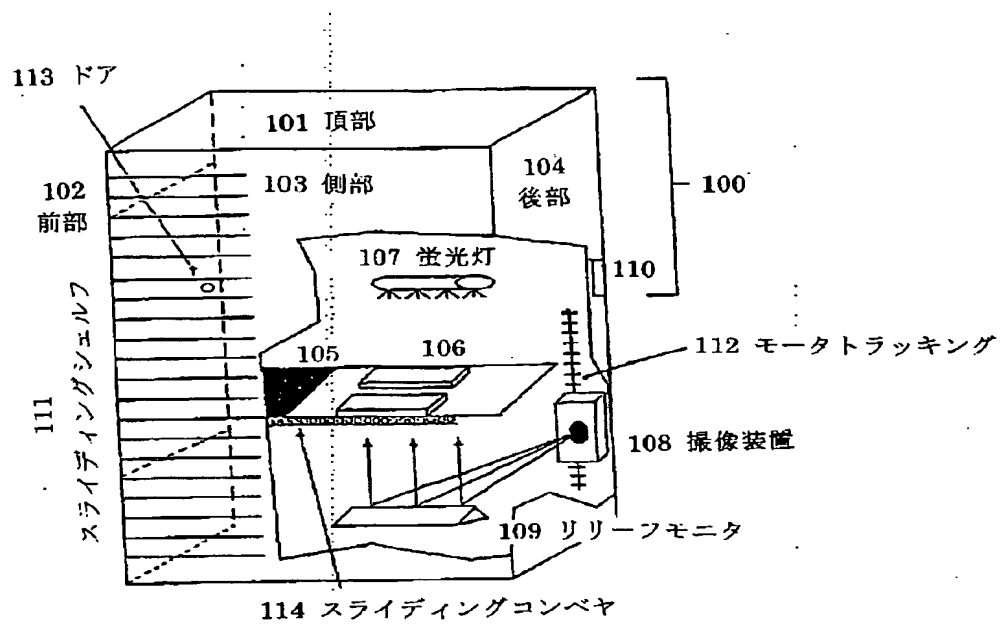
#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、本発明の1実施形態を示す斜視図であり、明確にするため各部品は分解されている。

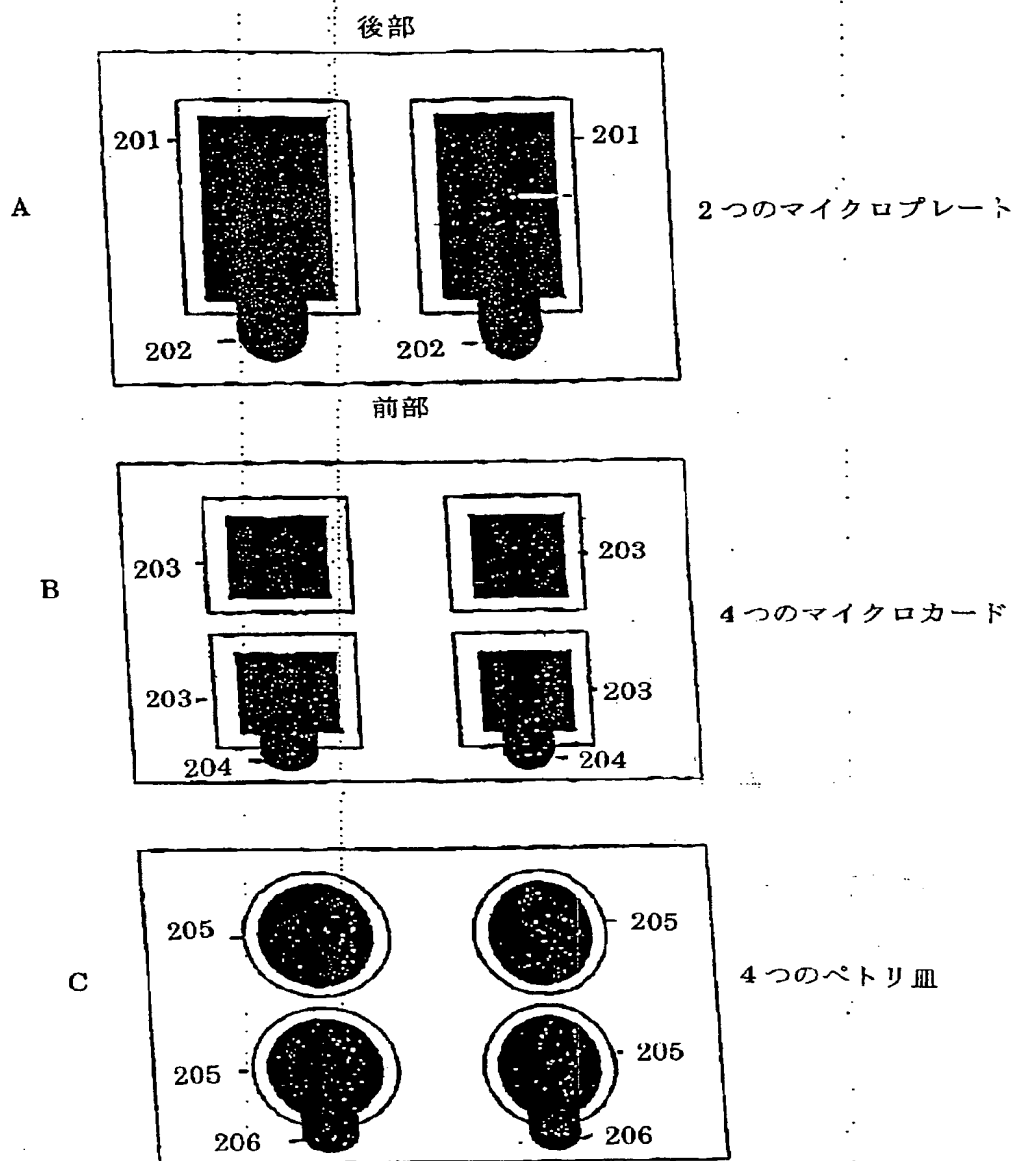
【図2】 図2は、3つのシェルフフォーマット代替例の概略図である。パネルAは2個のマイクロプレート用のフォーマットを示し、パネルBは4個のMICROCARDS（登録商標）用のフォーマットを示し、パネルCは4個のペトリプレート用のフォーマットを示す。

【図3】 図3は、本発明の自動画像分析法のプロセスステップを示す基本フロー図である。

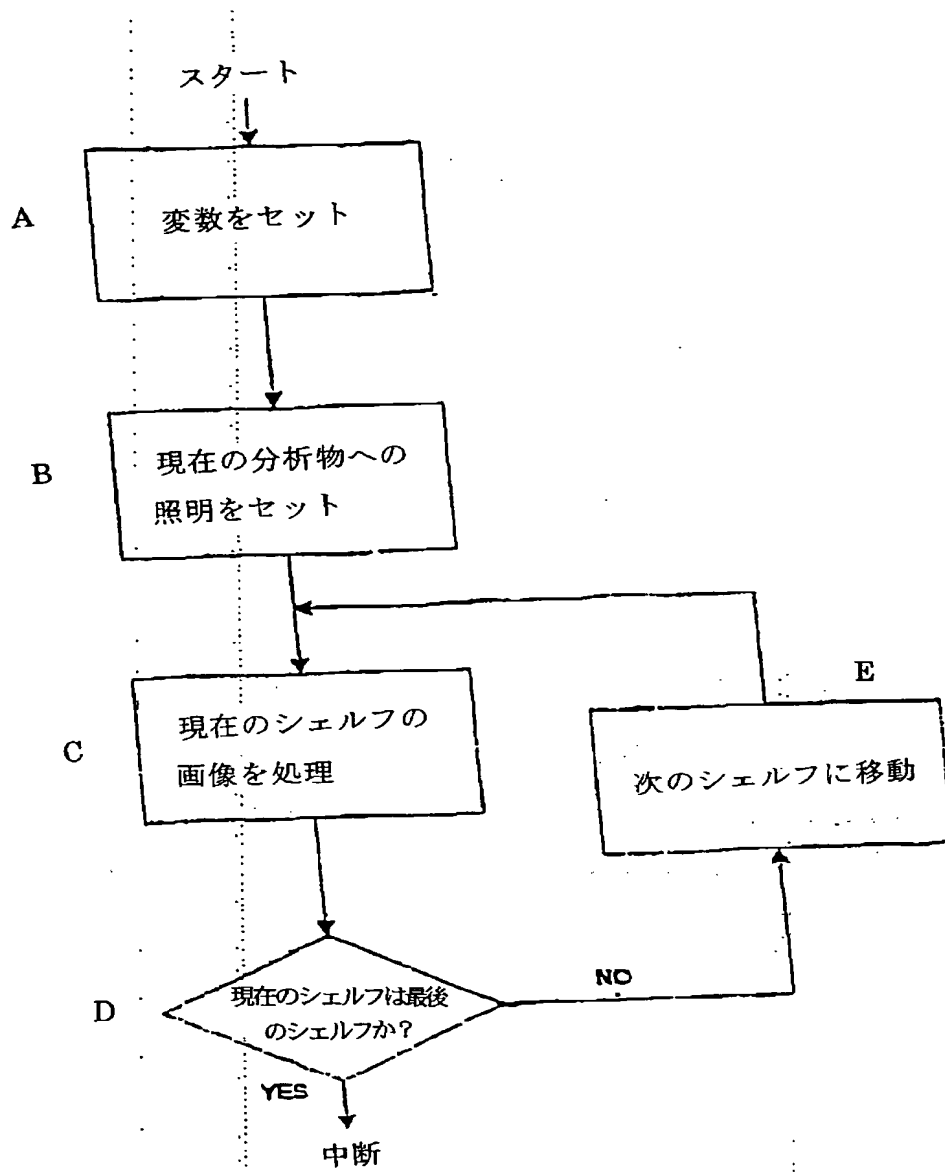
【図1】



【図2】



【図3】





## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US00/06290
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : C12M 1/00, 1/34, 1/36; G01N 21/00, 27/02; G06K 9/00; G01J 31/42 US CL : Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 356/019, 382/128, 133; 422/65, 82.03; 433/286.2, 287.3, 288.7, 303.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,397,709 A (BERNDT) 14 March 1995, see description of figures 4 and 5.	1-32
X	US 4,856,073 A (FABER et al.) 08 August 1989, see abstract.	26,27
X	US 5,573,950 A (GRAESSLE et al.) 12 November 1996, see abstract.	26,27
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 JUNE 2000		Date of mailing of the international search report 20 JUN 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer DAVID REDDING Telephone No. (703) 308-0651

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US00/06290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:  
US CL :

356/319; 382/128, 133; 422/65, 82.05; 435/286.2, 287.3, 288.7, 303.1

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,  
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I  
T, LU, MC, NL, PT, SE), JP

Fターム(参考) 2G045 AA40 BB20 BB50 CA01 CA25

CB01 CB03 CB04 CB07 CB14

CB21 FA19 HA16 JA07

2G057 AC01 BA03 EA06

2G059 AA05 BB12 BB13 DD16 FF01

FF11 GG10 KK03 KK04 MM09

MM10 PP04

4B029 AA07 AA23 AA27 BB01 BB15

BB20 CC01 CC02 CC03 FA15

4B063 QA20 QQ01 QQ21 QQ41 QQ61

QS39 QX10

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**